Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin
im Klinikum Steglitz
Direktor: Prof. Dr. med. R. Schröder

Der ganzjährige IgE-Spiegel von Pollenallergikern bei verschiedenen Hyposensibilisierungstechniken

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Gunnar Berghöfer

aus Bad Pyrmont

1978

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544718_0011

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin
im Klinikum Steglitz
Direktor: Prof. Dr. med. R. Schröder

Der ganzjährige IgE-Spiegel von Pollenallergikern bei verschiedenen Hyposensibilisierungstechniken

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Gunnar Berghöfer

aus Bad Pyrmont

Referent: Professor Dr. H.Michel

Korreferent: Professor Dr. K.H.Meyer zum Büschenfelde

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche

der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 12. 7. 1978

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung

1.1. Geschichte der Anaphylaxie - und Allergieforschung

1.2. Blockierende Antikörper

1.3. Reagin und IgE

1.4. Immunglobulin E

1.4.1. Bildung und Vorkommen

1.4.2. Physikalische und chemische Eigenschaften

1.4.3. Zellbindung und Antigen-Antikörperreaktion

1.4.4. Freisetzung der Mediatorstoffe

1.4.5. IgE bei Gesunden

1.4.6. Genetische Faktoren

1.4.7. IgE-Produktion bei verschiedenen Allergien

1.4.8. IgE bei verschiedenen Erkrankungen

1.4.9. IgE und Hyposensibilisierung

1.5. Spezifische Hyposensibilisierung

1.5.1. Definition

1.5.2. Vorraussetzungen und Indikationen

1.5.3. Hyposensibilisierungsmethoden

1.5.4. Erfolgsstatistik

2. Eigene Untersuchungen

2.1. Patientengut

2.1.1. Alter der Patienten

2.1.2. Anamnese und Symptomatik

2.1.3. Hauttestergebnisse

2.1.4. Frühere Hyposensibilisierungen

2.1.5. Kasuistik

2.2. Untersuchungsablauf

2.2.1. Verfahren bei der Hyposensibilisierung

2.2.2. Probengewinnung

2.2.3. IgE - Bestimmung

2.3. Ergebnisse

2.3.1. Mathematische Verfahren

2.3.2. Gesamtübersicht

2.3.3. Der IgE - Spiegel bei Kindern

2.3.4. IgE und die Dauer der allergischen Erkrankung

2.3.5. Der IgE - Spiegel bei Patienten mit früheren Hyposensibilisierungen

2.3.6. IgE bei verschiedenen allergischen Erkrankungen

2.3.7. IgE und applizierte Allergenmenge

3. Diskussion

4. Zusammenfassung

5. Literaturverzeichnis

1. Einleitung

1.1. Geschichte der Anaphylaxie - und Allergieforschung

Richet und Portier beobachteten im Rahmen von Immunitätsversuchen bei Hunden 1902 erstmals eine anaphylaktische Reaktion. Sie wollten die Frage einer gesteigerten oder abgeschwächten Toxizität bei mehrmaliger i.v. Injektion tierischer Gifte untersuchen. Dabei beobachteten sie, daß niedrige nicht toxische Dosen nach 2 - 3 wöchigem Intervall tödliche Reaktionen hervorriefen. Dieses überraschende Phänomen bezeichneten sie als Anaphylaxie (Schutzlosigkeit).

Arthus konnte ein Jahr später nachweisen, daß auch mit nicht primär toxischen Substanzen anaphylaktische Reaktionen eintreten, daß die Reinjektion stets mit der gleichen Substanz erfolgen muß, und daß zum Nachweis der eingetretenen Anaphylaxiebereitschaft bereits die intrakutane Injektion genügt (Arthus - Phänomen).

Wenn ein Versuchstier einen antigeninduzierten anaphylaktischen Schock überlebt, dann ist es gegen weitere Injektionen des gleichen Antigens unempfindlich geworden (Antianaphylaxie nach Otto und Besredka) .

v. Pirquet sah der Serumkrankheit, der lokalen Kuhpockenreaktion und der intra - und perkutanen Tuberkulinreaktion ein allgemeingültiges Prinzip zugrundeliegen, und er schlug 1907 den Ausdruck Allergie "für diesen allgemeinen Begriff der veränderten Reaktionsfähigkeit " vor.

Bei der Prägung dieses Begriffes dachte v. Pirquet wohl im wesentlichen an Infektions - und Immunitätsvorgänge wenn er von einer veränderten Reaktionsfähigkeit sprach. Diese Reaktionsänderung zeigt sich in einer zeitlichen Änderung der Reaktionsgeschwindigkeit, in einer quantitativen Änderung der Reaktionsgröße und in einer qualitativen Änderung der Reaktionsart. Kämmerer (54) hat dann in Fortführung dieses Ansatzes über klinisch experimentelle Erscheinungsbilder hervorgehoben, daß die Reaktivität durch den ganz, teilweise oder rudimentär ausgebildeten allergischen Symptomenkomplex gekennzeichnet ist.

Die Beobachtung der Antianaphylaxie führte zu der Überlegung, durch häufige Injektion kleiner Antigenmengen nach und nach alle zirkulierenden Antikörper zu binden und so einen antianaphylaktischen Zustand zu erreichen. Diese als spezifische Desensibilisierung bezeichnete Immuntherapie - zunächst von Dunbar 1903, später von Noon und Freeman 1911 (68) zur Behandlung des Heufiebers entwickelt - wurde bald auf andere allergische Erkrankungen ausgeweitet und ist seitdem in ihrer therapeutischen Wirksamkeit weitgehend akzeptiert.
Die theoretischen Grundlagen waren jedoch falsch: die sensibilisierenden Antikörper (Reagine nach Coca und Grove) nehmen unter der Behandlung zunächst sogar zu, um erst nach wiederholten Antigenverabreichungen deutlich abzusinken. (12) (38) (51) (79) Storm van Leeuwen (56) postulierte 1928 "neutralisierende Antiallergene", Cooke 1935 sprach von "blocking antibodies", die nicht

wie die "schockauslösenden Antikörper" 2 haptophore Gruppen (zum Antigen und zur Zelle), sondern nur eine (zum Antigen) besitzen sollen.
Deren Existenz bewies Loveless 1940 (63) aufgrund der größeren Thermostabilität bei 56° C gegenüber Reaginen.

1.2. Blockierende Antikörper

Nach Sehon (78) unterscheiden sich die blockierenden Antikörper von den Reaginen in folgenden Eigenschaften: sie fixieren sich nicht an menschlicher Haut und Schleimhaut, sie passieren die Plazenta, bei der Elektrophorese wandern sie im Bereich der γ_2 Bande, durch Mercaptane werden sie nicht inaktiviert, sie gehören zur Immunglobulin G Klasse.
Durch spezifische Hyposensibilisierung wird die Produktion der blockierenden Antikörper stimuliert. (81) (62) (101) Levy und Mitarbeiter (59) fanden eine 20 - 30 fache Steigerungsrate der Bildung, gemessen an der antigeninduzierten leukozytären Histaminfreisetzung.
Nach Johansson und Mitarbeiter (51) erreichen die blockierenden Antikörper nach der Hyposensibilisierung den höchsten Wert gefolgt von einem langsamen Abfall. Bei erneuter Behandlung im nächsten Jahr ist der Anstieg geringer, geht aber von einem immer noch erhöhten Spiegel aus. Praesaisonal fanden sie keinen Unterschied zu den Werten von Gesunden.
Der Gehalt an blockierenden Antikörpern korreliert nicht mit den klinischen Erscheinungen. (51) (59) (76)

1.3. Reagin und IgE

Die Versuche Reagine einer bestimmten Immunglobulinklasse zuzuordnen scheiterten lange Zeit, insbesondere gelang nicht die Trennung von der IgA Fraktion. Erst 1966 konnten Ishizaka, Ishizaka und Hornbrook nachweisen, daß sie einer neuen Klasse von Immunglobulinen im Bereich der γ_1 Bande zuzuordnen sind, dem Immunglobulin E. (36)

Etwa zur gleichen Zeit fanden Johansson und Mitarbeiter (47) (48) bei einem Plasmozytomkranken ein Myelomprotein (IgND) das mit dem IgE weitgehend identisch ist. (9)

Radioaktiv markierte Pollenallergene praezipitieren bei der Radioimmundiffusion mit Serum von Heufieberkranken ausschließlich im Bereich der IgE Bande. (36) Die Reaginaktivität verschwindet nach Praezipitation mit dem Anti - IgE - Serum vollständig. Der IgE Gehalt und die Reaginaktivität eines Serums korrelieren im Prausnitz-Küstner-Test sehr exakt. Bei Fraktionierungsversuchen durch Säulenchromatografie, Gel-Filtration, Ultrazentrifugation und Gel-Elektrophorese verhalten sich IgE Gehalt und Reaginaktivität gleichartig. Diese und andere Versuche beweisen, daß IgE die entscheidende wenn nicht einzige Fraktion des Reagins ist. (34)

1.4. Immunglobulin E

1.4.1. Bildung und Vorkommen

Durch fluorescierende Antikörper konnten Ishizaka und Mitarbeiter (34) nachweisen, daß IgE vor allem in den Plasma-

zellen und Keimzentren der Tonsillen und Adenoiden gebildet wird;ferner in bronchialen und peritonealen Lymphknoten und in den Schleimhäuten des Respirations- und Magen-Darmtrakts. In subcutanen Lymphknoten und in der Milz finden sich wenig, in Lunge,Blut und Knochenmark gar keine IgE produzierende Plasmazellen.

Tonsillen,die nach wiederholter Entzündung entfernt wurden, enthielten mehr γE-Plasmazellen als atrophische Tonsillen, ebenso fanden sie sich gehäuft in Polypen der Nase bei Allergikern und in den erkrankten Partien bei atopischer Dermatitis.

Insgesamt ist zu sagen,daß sie gerade an den Eintrittspforten der Allergene im Respirations- und Magen-Darmtrakt gehäuft vorkommen.

Tabelle 1 IgE-Werte gesunder Erwachsener bei verschiedenen Autoren.

	IgE in ng/ml			
Probandenzahl	arithm.Mittel	Min.	Max.	Autor
91	131	0	840	(22)
89	124	0	460	(91)
96	179	1	2700	(25)
26	150	20	500	(57)
125	248	66	1830	(46)
183	218	20	8850	(4)
74	96	6	5000	(92)
73	105	6	5000	(93)
61	330	105	1394	(45)
818	183	0 -	8850	Gesamt

IgE ist ein normaler Bestandteil des menschlichen Serums, allerdings ist die Konzentration außerordentlich gering,sie beträgt etwa 1/70.000 der Konzentration von IgG. Nach Johansson (44) kann IgE auch im Sputum,Kolostrum, Urin und in Sekreten der Tränendrüsen,der Nasenschleimhaut und der Ohrspeicheldrüsen nachgewiesen werden,allerdings in geringeren Konzentrationen als im Serum.Waldman,Virchow und Rowe (97) fanden es nicht im Cervico-Vaginalsekret und im Intestinaltrakt.Nach Brown und Lee (17) wird es zwar in den Intestinaltrakt sezerniert,dort jedoch durch proteolytische Pankreasfermente gespalten.Es resultieren dann Enzym-resistente Bruchstücke der Aminosäuren-Seite der Fc-Region.

1.4.2. Physikalische und chemische Eigenschaften

Die Halbwertszeit des zirkulierenden IgE ist mit 2-3 Tagen im Vergleich zum IgG (25 Tage) gering (94). Es steht hierin, ebenso wie in anderen Eigenschaften,dem IgD nahe;einen vergleichenden Überblick zeigt Tabelle 2 auf Seite 10-11.
Wie die anderen Immunglobuline auch ist IgE aus 2 L-und 2 H-Ketten aufgebaut,deren Molekulargewichte 75.000 bzw. 25.000 betragen insgesamt also 200.000.Während die L-Ketten den bekannten Typen χ und λ zugeordnet werden können,sind die H-Ketten schwerer als die bisher bekannten,sie wurden als ϵ-Ketten bezeichnet.Papain spaltet das Molekül in Fab- und Fc-Fragmente,Pepsin in $F(ab')_2$-und kleinere Fragmente.

Abbildung 1 zeigt schematisch ein IgE-Molekül.M steht für Methionin,CHO für Kohlenhydrat.Nach Bennich und Johansson (34).

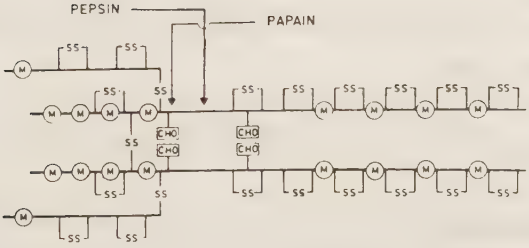


Tabelle 2 zeigt einige wichtige biologische und physikochemische Eigenschaften der Immunglobuline im Vergleich. Nach Jäger (40) und Stanworth (83)

	IgE
Serumkonzentration in ng/ml	0,0001 - 0,0007
Gesamte zirkulierende Menge in mg/kg	0,02
Bildungsrate in ng/kg/d	0,02
Halbwertszeit in Tagen	2,3
Molekulargewicht	200.000
H - Kette Molekulargewicht	ϵ 75.000
L - Kette Molekulargewicht 22.500	$\kappa\lambda$
Molekülformel	$L_2\epsilon_2$
Elektrophoretische Wanderung	γ_1
Sedimentationskonstante	8,2
Kohlenhydratanteil in %	10,7
Valenzen	2
Komplementbindung	-
Hautsensibilisierung	+++
Agglutination	+
Präzipitation	+
Zytolytische Aktivität	-

IgG	IgA	IgM	IgD
8 - 17	1,4 - 4,2	0,5 - 1,9	0,03 - 0,2
494	95	37	1,1
33,0	24,0	6,7	0,4
23 - 30	5,8	5,1	2,8
150.000	170.000	ca.870.000	ca.160.000
γ 53.000	a 64.000	μ 70.000	δ
$\kappa\lambda$	$\kappa\lambda$	$\kappa\lambda$	$\kappa\lambda$
$L_2\gamma_2$	$(L_2{}^a{}_2)_n$	$(L_2\mu_2)_5$	$L_2\delta_2$
$\gamma_1-\gamma_2$	γ_1	γ_1	γ_1
6,6	7(9,11,13...)	18	7,0
2,5 - 2,9	7,5 - 10	10 - 11,8	?
2	2?	5	2?
+	-	++	-
-	-	-	-
+	-	+++	-
+++	-	+	?
+	-	+++	?

1.4.3. Zellbindung und Antigen-Antikörperreaktion

IgE hat eine hohe Zellaffinität zu gewebsständigen Mastzellen und basophilen Granulozyten (37) (82), in geringerem Maß auch zu eosinophilen Granulozyten (32); i.v. appliziertes IgE läßt sich deshalb auch nicht lange im Blut nachweisen.

Die Zellbindung löst sich erst nach Wochen, die Halbwertzeit bei lokal appliziertem IgE beträgt 9-14 Tage (35).

Für eine positive Prausnitz-Küstner-Reaktion genügen 10^{-6} - 10^{-8} g Antikörper-Stickstoff (33), für eine Allgemeinreaktion die Reaginmenge in 1 ml Serum (41).

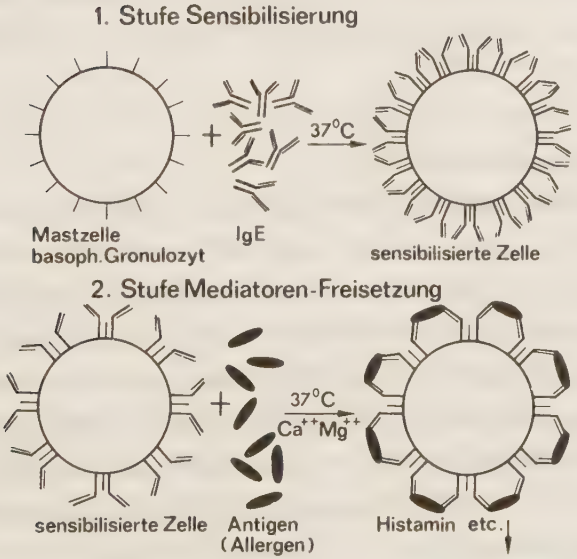
Die Zellbindung ist keine einfache Adsorption, sondern sie ist deutlich zeit- und temperaturabhängig; negativ geladene Verbindungen wie Heparin und EDTA wirken beschleunigend, Ca^{++} und Mg^{++} hemmend (70).

Die Fc-Fragmente sind Träger der Zellbindungsstelle, die Antigenbindungsstelle ist auf den Fab-Fragmenten lokalisiert. Es müssen mindestens 2 Antigenbindungsstellen vorhanden sein, da antigenbeladene Erythrozyten agglutiniert werden. Die Stärke der Antigenbindung ist variabel (2).

Die Reaktion bindet kein Komplement, sie kann auch durch Allergen-IgE-Komplexe ausgelöst werden. Durch die höhere Bindungsenergie haben blockierende Antikörper (IgE) die Fähigkeit, IgE aus dieser Verbindung herauszudrängen. Die Anzahl der Zellrezeptoren ist offensichtlich begrenzt, da E-Myelom-Protein ohne Antikörperaktivität die Prausnitz-

Küstner-Reaktion hemmt (84),bei einem Patienten mit entsprechendem Myelom war es unmöglich eine solche Reaktion auszulösen.

Abbildung 2 zeigt schematisch die zellständige Antigen-Antikörperbindung,die zur Freisetzung der Mediatorstoffe führt.Nach Stanworth (83)



1.4.4. Freisetzung der Mediatorstoffe

Auf Antigenapplikation reagieren die sensibilisierten Mastzellen mit der Freisetzung von Histamin, Serotonin, Kininen, Prostaglandinen und SRS-A (slow reacting substance of anaphylaxis) (24) (91).
Diese Ausschüttung kann gehemmt werden durch Blockierung der Glykolyse (70), durch Katecholamine und Methylxanthin (61) und ferner durch Colchizin und Diäthylcarbamazin (60).
Die klinischen Auswirkungen der Mediatoren-Freisetzung sind im wesentlichen Schock, Bronchospasmus, Urtikaria, Glottisödem und Erythem.

1.4.5. IgE bei Gesunden

IgE kann bis auf wenige Ausnahmen bei allen Menschen nachgewiesen werden. (58) Es wird schon im 11 Wochen alten Foeten produziert (65) (80); da es nicht diaplazentar übertragen wird besteht keine Korrelation zwischen mütterlichem und kindlichem IgE-Spiegel (46). S.G.O. Johansson fand einen durchschnittlichen IgE-Gehalt von 36,3 ng/ml im Nabelschnurserum. Der IgE-Spiegel steigt im Kindesalter kontinuierlich an (12) (13) (46) und erreicht etwa im dritten Lebensjahrzehnt den höchsten Wert (93) um dann langsam, nicht signifikant abzunehmen (49).
Geschlechtsspezifische Unterschiede sind nicht bekannt (43).

1.4.6. Genetische Faktoren

Es ist seit langem bekannt,daß die Neigung zu atopischen Erkrankungen familiär gehäuft vorkommt;der Begriff "Atopie" ist von Coca gerade in Hinsicht auf eine erbliche Disposition geprägt worden.Der Vererbungsmodus ist noch nicht geklärt, diskutiert werden ein einzelnes dominantes oder rezessives Gen mit partieller Penetranz und multigenetische Vererbung. Nach Bazaral und Mitarbeitern ist es wahrscheinlich,daß mehrere Faktoren mit partieller Penetranz sich individuell ausprägen (8).

1.4.7. IgE-Produktion bei verschiedenen Allergien

Nach Berg und Johansson haben Kinder,die gegen Hausstaub und Schimmelpilze allergisch sind,die geringsten IgE-Werte (12).Aus einer Untersuchung von Virchow (93)geht hervor, daß die höchsten IgE-Werte bei Schimmelpilzallergien gefunden werden,gefolgt von Tierhaar-,Hausstaub-und an letzter Stelle von Pollensensibilisierungen.Nach Stanworth (85) gehen Allergien gegen Medikamente,Lebensmittel oder Milben nur mit geringen IgE Erhöhungen einher,während bei Tierhaaren,Staub, Gräserpollen und besonders bei Schimmelpilzen hohe Werte gefunden werden.

Aas (12) fand - im Gegensatz dazu - daß Kinder die nur gegen Hausstaub und Schimmelpilze allergisch sind fast normale Werte aufweisen,bei der Kombination mit Tierhaaren lagen die Werte etwa 3mal,in Kombination mit Pollen etwa 4mal höher.Wide (99) und Stenius (86) kommen ebenfalls zu dem

Ergebnis,daß Mehrfach-Sensibilisierungen mit höheren Werten einhergehen,während Berg (12)keine Korrelation feststellen konnte.
Die meisten der bisher identifizierten Allergene sind Haptene oder doch nur schwache Antigene;durch Bordetella pertussis als Adjuvans konnten Reed und Mitarbeiter (74) die IgE-produzierenden Zellen zu stärkerer und anhaltenderer Produktion stimulieren.Jarrett und Stewart (42) fanden,daß Ratten,die gegen Hausstaub und keyhole limpet haemocyanin mit Bordetella pertussis als Adjuvans sensibilisiert wurden, dann bedeutend mehr IgE produzierten,wenn sie zum Zeitpunkt der Reaginbildung mit Nippostrongylus brasiliensis infiziert wurden.

1.4.8. IgE bei verschiedenen Erkrankungen

Bei den Erkrankungen des allergischen Formenkreises findet man bei der atopischen Dermatitis die weitaus höchsten IgE-Werte,bei dem allergischen Asthma bronchiale sind die Werte ebenfalls deutlich erhöht,wahrend Rhinitis und Conjunktivitis oft mit normalen Werten einhergehen.
Die höchsten Werte werden bei parasitären Infektionen z.B. mit Ascaris lumbricoides gefunden,sie betragen oft das 30-40fache der Normalwerte (50).
Die Tabellen 3a und 3b zeigen die Zusammenstellung einiger Untersuchungen über den IgE-Spiegel bei verschiedenen Erkrankungen.

Tabelle 3a Erkrankungen mit meist erhöhten IgE-Werten

	IgE in ng/ml				
	Min.	Max.	arithm. Mittel	Pat. Zahl	Autor
allerg.Rhinitis	50	2000	500	17	(57)
u.Conjunktivitis	60	960	220	11	(93)
allerg.Asthma	270	980	628	13	(14)
	0	3560	605	78	(22)
	122	4033	1589	16	(45)
	50	2000	590	18	(57)
	48	600	214	21	(93)
atop.Dermatitis	40	11875	2555	23	(4)
			2850	48	(27)
	240	31750	2733	28	(53)
	1000	8000	3620	20	(73)
parasitäre	1150	14300	6371	12	(4)
Infektionen	240	14300	4400	25	(50)
	1000	15000	5000		(57)
	690	19000	6212	31	(77)
Wiscott-Aldrich Syndrom			3475	12	(96)
m.Hodgkin			945	19	(95)
Sarkoidose			462	66	(95)

Tabelle 3b Erkrankungen mit meist erniedrigtem IgE-Spiegel

	arithm.Mittel IgE in ng/ml	Pat. Zahl	Autor
erworbene Agammaglobulinämie	20	12	(89)
	5	10	(96)
Thymom mit Hypogammaglobulinämie	4,4	8	(95)
	1	8	(96)
IgG - Myelom	27,4	16	(95)
IgA - Myelom	35,9	17	(95)
Ataxia teleangiectatica	12	44	(72)
	bei 11 von 16 Pat.kein IgE (3)		
m.Waldenström	67,3	56	(95)
chron.lymphatische Leukämie	18,4	32	(95)

1.4.9. IgE und Hyposensibilisierung

Wie bereits erwähnt (S.4) findet sich kurz nach Beginn der Hyposensibilisierung zunächst ein Anstieg der IgE-Werte (59)(75)(76);mit steigender Menge der Gesamtproteinzufuhr sinkt der Spiegel jedoch wieder ab (13)(64).Der saisonale Anstieg bei unbehandelten Pollenallergikern wird durch die Therapie deutlich unterdrückt (59)(76)(99). Langfristige Behandlung über mehrere Jahre führt zu einem allmählichen Titerabfall (12)(38)(41).Levy (59) fand allerdings bereits nach einem Jahr einen signifikanten Titerabfall.

1.5. Spezifische Hyposensibilisierung

1.5.1. Definition

Diese Form der Behandlung ist seit der Einführung durch Noon 1911 wesentlichster Bestandteil der langfristigen Pollinosistherapie geworden.Unter spezifischer Hyposensibilisierung versteht man:"Alle Behandlungsverfahren,die durch Zufuhr subklinischer Dosen des spezifisch auslösenden Antigens einen der Antianaphylaxie ähnelnden Zustand transitorischer oder dauernder Unter-oder Unempfindlichkeit herbeizuführen vermögen" (30).

1.5.2. Vorraussetzungen und Indikationen

Oft ist eine Allergenkarenz nicht möglich,z.B. bei ubiquitärem Vorkommen (Pollen,Hausstaub,Insektenstiche) oder

lebensnotwendigen Arzneimitteln (Insulin,PAS) oder berufsbedingtem Kontakt(Mehl,Tierhaare).Eine Hyposensibilisierung ist dann angezeigt,allerdings müssen die auslösenden Antigene einwandfrei identifiziert sein.

Neben einer ausführlichen Anamnese gehören zu den drei"Säulen der Diagnostik" der Prick-oder Scratchtest,evt.die Intracutanprobe und als drittes die Provokationstests am Schockorgan; letztere geben insbesondere Aufschluß über die Aktualität des vermuteten Antigens,sie können dann weggelassen werden, wenn Anamnese und Hauttestungen parallel gehen,d.h.wenn die anamnestisch vermutete Aktualität der Allergene durch Hauttestungen bestätigt wurde.

Als Kontraindikationen der Hyposensibilisierungsbehandlung sind u.a.bekannt: Infekte,Schwangerschaft,tuberkulöse Augenerkrankungen,verschiedene Autoimmunkrankheiten,Diabetis mellitus,Herzerkrankungen,Niereninsuffizienz und Thyreotoxikose.

Das Antigenspektrum unserer Patienten wurde mit Hilfe des Prick-Tests - als Hauttestung - ermittelt;hierbei wird ein Tropfen des Allergenextraktes auf die vorher gereinigte Haut gebracht und mit einer Lanzette durch den Tropfen hindurch eine kleine Verletzung gesetzt.Am besten geeignet sind die Beugeseiten der Unterarme,hier können bis zu 10 Proben gleichzeitig aufgebracht werden.Zur Feststellung evt. erhöhter allgemeiner Hautreagibilität wird auch ein Tropfen des allergenfreien Lösungsmittels appliziert.Wenn nach 20 Minuten

ein Erythem von 2-5 mm Durchmesser sowie evt. eine kleine Quaddel aufgetreten sind, wird die Reaktion mit einem Kreuz gekennzeichnet, zwei Kreuze bedeuten Quaddel bis 3 mm und Erythem bis 10 mm Durchmesser, drei Kreuze: Quaddel bis 6 mm und Erythem bis 20 mm; was darüber liegt, wird mit vier Kreuzen gekennzeichnet. Als negativ gilt der Befund, wenn das Erythem weniger als 2 mm mißt und keine Quaddel aufgetreten ist.

1.5.3. Hyposensibilisierungsmethoden

Es stehen eine Vielzahl von Methoden zur Verfügung, die im wesentlichen in folgenden Punkten variieren:

a) Allergenextrakte: monovalent, polyvalent, Depotextrakte.

b) Zeitpunkt und Abfolge: präsaisonal, kosaisonal, ganzjährig, "rush-desensitization", Depotbehandlung.

c) Applikationsart: oral, als Inhalation, intracutan, subcutan, intramuskulär.

Zu a) Allergenextrakte

Allergenpräparationen variieren beträchtlich in Bezug auf Ausmaß und Stabilität der Allergenaktivität. Eine befriedigende Standardisierung steht trotz zahlreicher Bemühungen (1) (102) bisher aus. Erfaßt werden müßten nicht nur Qualität und Quantität der verschiedenen Allergenkomponenten, sondern auch Reizstoffe und manchmal Toxine, aus denen Allergenpräparationen bestehen. Ein Modell der abgestuften Qualität von Allergenpräparationen hat Aas 1975 vorgeschlagen (1).

Zwei Standardisierungsverfahren sind bisher am gebräuchlichsten:Die Noon-Einheiten basieren auf dem Verhältnis des wasserfreien Pollengewichts zum Volumen der Extraktflüssigkeit.Eine Noon-Einheit entspricht einem Millionstel Gramm Allergenmaterial gelöst in einem Milliliter Extraktivstoff.

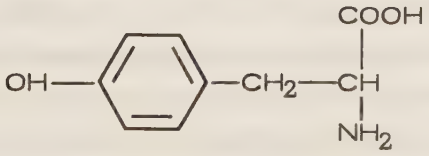
Die PNU-Einheiten (Protein-Nitrogen Unit) gehen von der Bestimmung des Eiweiß-Stickstoffgehaltes der Lösung aus. Eine PNU-Einheit entspricht etwa 2 Noon-Einheiten.

Eine Mischung verschiedener Antigene in einem Extrakt beeinträchtigt nicht den Erfolg der Behandlung und ist im Fall der "Mischallergie"sicher sinnvoller als die Verabfolgung mehrerer monovalenter Injektionen.

In Anbetracht der großen Zahl von Injektionen und der noch relativ hohen Allergenität der Lösungen bei der Hyposensibilisierung mit wässrigen Extrakten wurde schon bald versucht, die Allergene in Depotform zu verabreichen.Seit dem Jahr 1923 sind verschiedene Stoffe zur Suspendierung von Pollenantigenen getestet worden,u.a.Erdnußöle,Pollenöle,Mineralöle mit Emulgierungszusätzen(Mannit-Monooleat) und aluminiumpräzipitierte Pyridin-Extrakte.Problematisch sind dabei vor allem die relativ häufigen Nebenreaktionen ,wie lokale Rötung, Schwellung und Lymphangitis oder als Allgemeinreaktionen Husten,Rhinitis,Urticaria und anaphylaktischer Schock. E.A.Brown schlug deshalb eine besondere Injektionstechnik, die Vitellinic-Technik vor (15).

Einen neuen Weg beschritt E.A.Brown 1969 indem er die Möglichkeit aufzeigte,Allergene an kristallisierte Aminosäuren zu binden.L-Tyrosin erwies sich dabei als besonders geeignet ,es ist ein normaler Bestandteil des Blutes der vollkommen metabolisierbar ist,die Löslichkeit bei physiologischem pH-Wert ist gering,die Adsorption von Proteinen sehr gut.Wenn L-Tyrosin in Anwesenheit der Allergene präzipitiert,dann resultiert eine Suspension von an Tyrosinkristallen adsorbierten Allergenen,die injizierbar ist.
Nach Miller und Tees (66) bewirkt Tyrosin eine Steigerung der Immunogenität,so daß mit weniger Noon-Einheiten behandelt werden kann.

Abbildung 3 zeigt die Strukturformel des L-Tyrosins



Blutkonzentration:0,71 - 1,39 mg/100ml
Gehalt in Albuminen:4,7%
Gehalt in Globulinen:6,8%

Die Suche nach Allergenmodifikationen,die einerseits selbst geringe allergene Aktivität,andererseits aber ausgesprochen stimuliernede Wirkung auf die Produktion von Allergen-neutralisierenden "Blocking Antibodies"haben,führte zur Entwicklung von "Allergoiden".Nachdem zunächst Versuche in dieser Richtung von Stull 194o und Naterman 1957 gescheitert waren, gelang es Marsh 1971 durch vorsichtige Behandlung mit Formalin und Lysin die allergene Aktivität von Roggen um das 200 - 100.000fache zu senken,die Fähigkeit zur Stimulation von "Blocking Antibodies"blieb bei etwa 60% des Ausgangsmaterials.In neuer Zeit werden Formaldehyd und Glutaraldehyd mit gutem Erfolg zur Allergoid-Herstellung verwendet.

Zu b)Zeitpunkt und Abfolge

Die Hyposensibilisierungsbehandlung erfolgt bei Heufieberkranken in der Regel im symptomfreien Intervall vor der Pollenflugzeit, in Mitteleuropa also von Januar bis März.

Es besteht ferner die Möglichkeit der kosaisonalen Behandlung,hierbei wird der Allergenextrakt in kurzen Abständen, evt.sogar täglich appliziert,eine Dosissteigerung darf nur vorgenommen werden,wenn die Hautreaktion wieder abgeklungen ist,die Behandlung sollte beendet werden,wenn eine mehrtägige Symptomfreiheit erreicht ist.

Um nach einer Behandlung nicht wieder die Sensibilitätsschwelle gegenüber dem Allergen zu überschreiten-somit den Titer der blockierenden Antikörper hoch zu halten-gibt es die Möglichkeit der "Perennial Desensitization"nach Stewart

und Brown (16)(88).Hierbei wird die erreichte Enddosis in größeren Abständen das ganze Jahr über gegeben.Die Ergebnisse sind hinsichtlich des Dauererfolges sehr günstig.
Eine sehr intensive und nur in der Klinik durchführbare Technik ist die "Rush-Desensitization"nach Freeman,es werden von morgens bis abends in zweistündlichem Abstand jeweils um 20% konzentrietere Allergenextrakte subkutan injiziert. Die Behandlung dauert zirka 8-10 Tage,eine Besserung ist nach etwa 3 Wochen zu erwarten.Die Erfolge sind meist geringer als bei anderen Methoden.
Die Depot-Hyposensibilisierung erfordert einen wesentlich geringeren Zeitaufwand,es werden im Abstand von 8-10 Tagen 3 Injektionen subkutan verabreicht;die Erfolge erscheinen besser als bei der "klassischen Hyposensibilisierung".
Zu c)Applikationsarten
Von den verschiedenen Methoden haben sich bisher die intrakutane und subkutane,evt.die inhalative Behandlungsart durchgesetzt.Die intrakutane Injektionstechnik wird bei der kosaisonalen Behandlung des Heuschnupfens angewendet.Es sollten nicht mehr als 0,2ml pro Quaddel gespritzt werden.
Die subkutane Antigenverabreichung ist die heute gebräuchlichste Applikationsart.Die Lösungen werden 2-3mal wöchentlich an den Streckseiten der Oberarme injiziert;versehentliche Injektionen ins subkutane Fettgewebe können zu schmerzhaften Knoten führen,bei intravasaler Applikation besteht die Gefahr des anaphylaktischen Schocks.

Die inhalative Hyposensibilisierung ist nur in der Klinik durchführbar, ihre Vorteile sieht Herxheimer (31) in der Applikation direkt am Schockorgan und der Möglichkeit fortlaufender Kontrolle durch Registrierung der Atemwerte. Die Hyposensibilisierung ist erfolgreich und kann abgeschlossen werden, wenn mindestens 2jährige Symptomfreiheit erreicht ist, wenn nach diesen 2 Jahren Provokationstests mit der erreichten Enddosis negativ ausfallen und wenn die Hauttestungen deutlich abgeschwächte oder keine Reaktionen mehr zeigen.

Bei Kleinkindern wird gelegentlich die perorale Hyposensibilisierung angewendet, da die physiologischen Grundlagen der enteralen "Resorption" noch ungenügend aufgeklärt sind, stehen viele dieser Art von Immuntherapie noch skeptisch gegenüber.

1.5.4. Erfolgsstatistik

Die Angaben über Pollinose-Behandlungserfolge schwanken stark, Tabelle 4 zeigt eine Zusammenstellung der Ergebnisse in % bei verschiedenen Autoren.

Autor	symptomfrei	fast symptomfrei	besser	gleich	schlechter
Wolfer (100)	54,7	33,7	11,6	-	-
Bruun (18)	41	32,5	18	8,5	-
Hansen (29)	30	48	13,5	8,5	-
Vaughan (92)	95,2	4,8	-	-	-
Milner (67)	8,5	74	15,2	2,3	-
Pestalozzi (71)	78		14	8	-

Die Angaben über vergleichbare Placebobehandlung sind naturgemäß spärlich, Bruun (18) fand bei 89 Patienten einen positiven Placeboeffekt in einem Drittel der Fälle. Umgekehrt konnte er bei 28 hausstauballergischen Asthmatikern, die vor der Hyposensibilisierung erst eine Placebobehandlung erfuhren, den Wert der gezielten Behandlung deutlich machen.

Tabelle 5 zeigt die Gegenüberstellung der Ergebnisse bei Placebo- und Hyposensibilisierungsbehandlung nach Bruun (18).

	Placebobehandlung		spez. Desensibilisierung	
symptomfrei	-	21%	2	75%
gebessert	6		19	
unverändert	19	79%	5	25%
schlechter	3		2	

2. Eigene Untersuchungen

2.1. Patientengut

Bei insgesamt 104 Patienten der Allergie-Sondersprechstunde im Klinikum Steglitz wurde in der Zeitspanne vom 9.5.73 - 20.2.74 bis zu 4mal Blut abgenommen und auf den IgE-Gehalt untersucht. Drei Blutabnahmetermine lagen in der Pollenflugsaison: 9.5. - 20.6.73, 3.7. - 11.7.73 und 21.8. - 5.9.73 und einer in der expositionsfreien Zeit vom 23.1. - 20.2.74. Insgesamt wurden 300 Blutproben untersucht.

Es handelte sich um Pollenallergiker, von denen 32 noch keine Hyposensibilisierung erfuhren; 39 Patienten wurden in der laufenden Saison nach dem "klassischen" Verfahren mit wässrigen Antigenpräparationen und 33 mit dem neuen tyrosin-adsorbierten Depot-Präparat behandelt.
In die letzte Gruppe wurden bevorzugt Patienten aufgenommen, die entweder eine Standardbehandlung nicht vertrugen oder keine Besserung verspürt hatten, aber auch z.B. wegen Terminschwierigkeiten nicht so behandelt werden konnten. Die Gruppe der nicht Hyposensibilisierten umfaßte im wesentlichen Patienten, die für die präsaisonale Therapie zu spät kamen, oder eine der zahlreichen Kontraindikationen boten.

2.1.1. Alter der Patienten

Zur Gruppe I (nicht hyposensibilisiert) gehörten 3 Kinder (8 - 14 Jahre), 1 Patient war 61 Jahre alt, die übrigen lagen im Lebensalter zwischen 18 und 38 Jahren. Gruppe II ("klassische" Hyposensibilisierung) umfaßte 4 Kinder und 36 Erwachsene zwischen 16 und 52 Jahren, Gruppe III (Depot-Hyposensibilisierung) 4 Kinder und 29 Erwachsene zwischen 16 und 50 Jahren. Die Kinder waren 8-14 Jahre alt; das Durchschnittsalter betrug in jeder der drei Gruppen ca. 28 Jahre.

2.1.2. Anamnese und Symptomatik

Leitsymptom fast aller Patienten war der sogenannte Heuschnupfen mit Rhinitis und/oder Conjunctivitis. Das betraf

in Gruppe I 94%, in Gruppe II 100% und in Gruppe III 97%. Pollen-Asthma hatten in Gruppe I 28%, in Gruppe II 15% und in Gruppe III 21%. Neurodermitis: Gruppe I 6%, Gruppe II 3%, Gruppe III 15%. Migräne oder Beschwerden seitens des Gastro-Intestinaltraktes wurden nicht angegeben.

2.1.3. Hauttestergebnisse

Alle Patienten reagierten im Prick-Test positiv auf Gräserpollen; davon mäßig (1 Kreuz) in Gruppe I 12,5%, stärker (2 Kreuze) 31,2% und stark (3 Kreuze) 56,3%. In Gruppe II waren es in gleicher Reihenfolge 20,5%, 43,6% und 35,9%. In Gruppe III 9,1% 18,2% und 72,7%.

Tabelle 6 zeigt das weitere Sensibilitätsspektrum und die prozentuale Häufigkeit in den einzelnen Gruppen. Mehrfachnennungen führen zu Summen über 100%.

	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III
Sträucher	72%	74%	49%
Bäume	75%	85%	46%
Frühlingsblumen	9%	59%	42%
Vorsommerblumen	9%	62%	46%
Hochsommerblumen	9%	62%	42%
Spätsommerblumen	13%	49%	42%
Hausstaub	3%	5%	3%
Kräuter	-	3%	3%
Schimmelpilze	-	5%	3%
Obst	10%	5%	-
Tierhaare	6%	8%	10%
Fische	3%	-	-

Die Prick-Teste zeigten dabei nur in Gruppe II bei 2 Patienten jeweils 2 mal eine sehr starke Reaktion (4 Kreuze), alle übrigen Reaktionen waren mäßig bis stark.

2.1.4. Frühere Hyposensibilisierungen

In allen Gruppen waren Patienten, bei denen in vorausgegangenen Jahren eine oder mehrere Hyposensibilisierungsbehandlungen durchgeführt wurden.

Das betraf in Gruppe I 3 Patienten, die vor 1 bis 3 Jahren maximal 2mal so behandelt wurden. In Gruppe II waren es 7 Patienten, von denen einer seit 4 Jahren behandelt wurde, 3 Patienten hatten vor 2-4 Jahren je 2 Hyposensibilisierungen mitgemacht, weitere 3 waren in der vorigen Saison schon behandelt worden. In der dritten Gruppe hatten 2 Patienten seit fünf Jahren die "Spritzenkur" mitgemacht, weitere drei Patienten sind vor 1-5 Jahren maximal 2 mal behandelt worden.

Alle Hyposensibilisierungen waren "klassisch" mit wässrigen Extrakten durchgeführt.

Kein Patient bekam über längere Zeit oder in hohen Dosierungen Nebennierenrindenhormone.

2.1.5. Kasuistik

Im folgenden sollen aus jeder Gruppe einige Patienten vorgestellt werden, deren kurzgefaßte Anamnese Einblick in das breite Spektrum der Pollenallergie gibt.

Nicht Hyposensibilisierte Patienten

U.K. männlich, 13 Jahre alt, Pollinosis seit 7 Jahren. In letzter Zeit gelegentlich asthmoide Atembeschwerden. Von Ende Mai bis Ende September regelmäßig Augenjucken und -tränen, Nasenlaufen und Niesanfälle.
Im Prick-Test starke Reaktion gegen Gräser, geringe gegen Bäume und Sträucher. Bisher keine Hyposensibilisierung, gelegentlich Prednisolon, oft Antihistaminika. Keine wesentliche Beschwerdeänderung im Vergleich zum Vorjahr.

H.S. männlich, 61 Jahre alt, seit 8 Jahren Pollinosis. Mitte April bis Mitte Juli Augenjucken und -tränen, Kribbeln in der Nase, Niesanfälle.
Im Prick-Test starke Reaktion gegen Gräser, geringe gegen Sträucher. Bisher keine Hyposensibilisierungsbehandlung. Der Patient nimmt häufig Nasentropfen, sonst keine Medikamente. Keine Verschlechterung in den letzten Jahren.

Standard-Hyposensibilisierungsbehandlung

H.P. männlich, 50 Jahre alt, seit 45 Jahren Pollinosis, später auch Bronchitis. Ab Ende Mai bis Ende August Augen und -Nasenjucken, Tränenfluß sowie Husten.
Im Prick-Test mäßig empfindlich gegen Bäume, Blumen und Sträucher sowie stärkere Empfindlichkeit bei Graspollenextrakten. An Medikamenten gelegentlich Prednisolon, oft Antihistaminika; bisher zwei Hyposensibilisierungsbehandlungen 1969 und 70.

Die jetzt durchgeführte präsaisonale Injektionsserie erstmals mit sehr gutem Erfolg, es wurden während der Saison nur viermal Antihistaminika eingenommen.

B.K. männlich, 22 Jahre, Pollinosis seit 4 Jahren. Anfang Juni bis Mitte August zunehmend Augenjucken und -tränen sowie Niesanfälle.
Gleiches Sensibilitätsspektrum wie beim vorgenannten Patienten, zusätzlich geringe Empfindlichkeit bei Tierhaaren. Erste Hyposensibilisierung 1972 mit geringem Erfolg, jetzige Behandlung ohne Erfolg, keine sonstigen Medikamente gegen die allergischen Beschwerden.

Depot-Hyposensibilisierungsbehandlung

R.L. männlich, 22 Jahre, seit 11 Jahren Pollinosis. Beschwerdenmonate Juni bis August mit Augen- und Nasenjucken und -laufen sowie Niesanfällen.
Starke Reaktion im Prick-Test gegen Gräser, sonst keine Reaktion. Gelegentlich Prednisolon und Antihistaminika. Erste Hyposensibilisierung mit gutem Erfolg.

R.N. weiblich, 35 Jahre alt, seit 20 Jahren Pollinosis, später auch Asthma, Bronchitis und Neurodermitis. Ab Mai regelmäßig Augen- und Nasenlaufen, Niesanfälle, Atembeschwerden, Husten sowie Hautjucken und -rötung.
Breites Empfindlichkeitsspektrum mit jeweils geringer Reaktion auf: Gräser, Bäume, Vorsommer- und Spätsommerblumen, Sträucher,

Hausstaub und Tierhaare. An Medikamenten Antihistaminika und Prednisolon. Jetzt erstmalig hyposensibilisiert mit deutlicher Besserung der Symptomatik.

2.2. Untersuchungsablauf

2.2.1. Verfahren bei der Hyposensibilisierung

a) Hyposensibilisierung mit wässrigen Antigenpräparationen

Von der Industrie werden Allergensuspensionen geliefert, die aus einer Mischung verschiedener Allergene bestehen; bei Gräserpollen z.B. aus den Komponenten: Fuchsschwanz, Hahnenfuß, Kammgras, Lolch, Rispengras, Schwingelgras, Straußgras, Timotheusgras, Trespe, Wiesenhafer und Wintergras. Eine individuelle Zusammensetzung ist notwendig. Die maximale Konzentration (bezogen auf Patienten mit durchschnittlichem Sensibilisierungsgrad) enthält 1 Gramm Substanz in 100 ml Lösung, das sind 10000 Noon-Einheiten. Zwei Verdünnungsstufen, 1:8 und 1:64 werden ebenfalls geliefert. Die Applikation erfolgt strikt subcutan an den Streckseiten der Oberarme, eine versehentlich intravasale Injektion kann anaphylaktische Reaktionen nach sich ziehen, ein entsprechendes Notfallbesteck sollte bereit stehen. Die Anfangsdosis wird durch den Ausfall des Prick-Testes bestimmt, sie beträgt meist 1/10 - 1/100 der unteren Konzentrationsstufe. Die Injektionsintervalle betragen 3-5 Tage, die Dosis wird dabei zunächst um 30-50 % gesteigert, später um 10-20 %, als Enddosis sollen 10000 Noon-Einheiten erreicht werden. Die Mindestzahl von Injektionen pro

Kur ist 18. Bei Patienten mit hohem Sensibilisierungsgrad ist es ratsam, die Dosis um nicht mehr als 20 % zu steigern, bei starker örtlicher Reaktion muß zunächst mit gleicher Konzentration und Menge weitergemacht werden, eventuell zurückgegangen werden. Allergische Reaktionen sind innerhalb einer halben Stunde nach der Injektion zu erwarten.

b) Depot-Form der Hyposensibilisierung

Die extrahierten Pollenallergene sind an Tyrosin adsorbiert, der Tyrosin-Gehalt der Suspension beträgt 4 %; allergene Bestandteile sind zu etwa gleichen Teilen: Floringras, Fuchsschwanz, Glatthafer, Kammgras, Knaulgras, Lieschgras, Lolch, Roggen, Ruchgras, Rispengras, Schwingelgras, Trespe und wolliges Honiggras.

Im Abstand von mindestens 7, höchstens 14 Tagen werden insgesamt 3 Spritzen langsam und tief subcutan injiziert, die letzte etwa 2-3 Wochen vor dem zu erwartenden Pollen Saison-Beschwerdebeginn. Die Anfangsdosis enthält 300, die zweite 800 und die dritte 2000 Noon-Einheiten.

Bei beiden Behandlungsvariationen soll die Dosierung nicht schematisch sondern der Reaktionslage des Patienten entsprechend gewählt werden (21) (23).

2.2.2. Probengewinnung

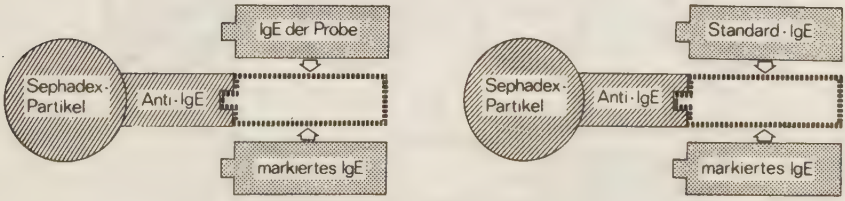
Die Blutproben (ca. 10 ml aus der Armvene) wurden mit einer heparinisierten Monovette entnommen und danach für 5 Minuten bei 3000 U/min zentrifugiert, das Plasma bei -30 C tiefgekühlt gelagert, der Hämatokrit verworfen.

2.2.3. Ig-E Bestimmung

Die Untersuchung auf den Ig-E Gehalt erfolgt mit dem Radioimmuno-Sorbens-Test (Rist) "Phadebas Ig-E Test". Hierbei konkurriert das IgE der Probe mit einer bestimmten Menge radioaktiv markiertem IgE (IgE^{-125J}) um die Bindung an einem Anti-IgE-Antikörper. Dieses Anti-IgE ist kovalent gebunden an Sephadex Partikel als feste Phase.

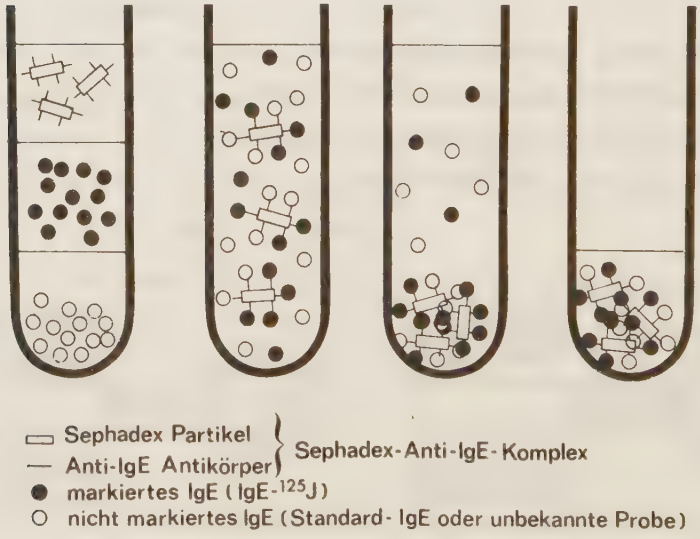
Der IgE Gehalt der Probe ergibt sich aus dem Ausmaß, mit dem das radioaktiv markierte IgE von der Bindung an das Anti-IgE ausgeschlossen wird im Vergleich mit dem Ausschluß bei einer Serie von standardisierten IgE Lösungen.

Abbildung 4 zeigt das Testprinzip



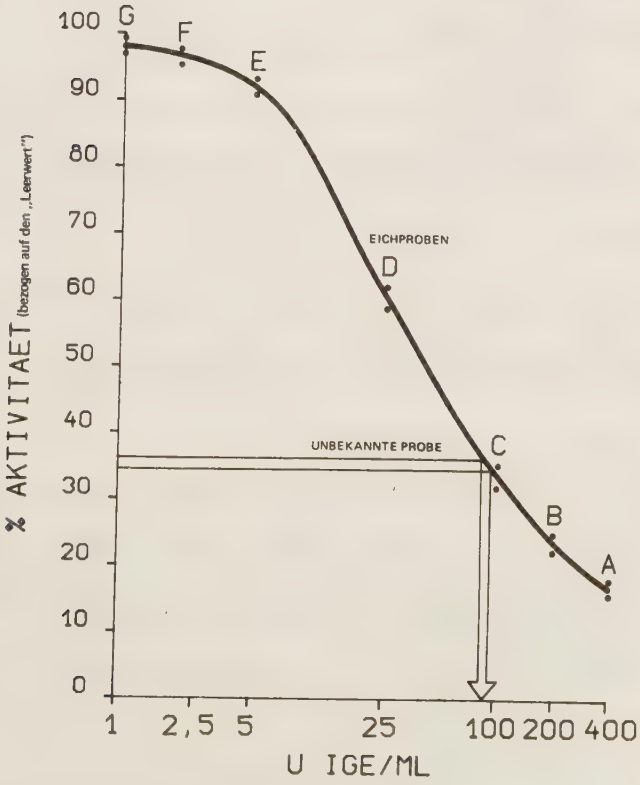
Im Einzelnen wird so vorgegangen, daß zunächst zum Sephadex Anti-IgE Komplex eine bestimmte Menge IgE^{-125J} und die zu untersuchende Probe oder IgE Eichlösungen mit bekannter Konzentration gegeben werden. Die Mischungen werden bei vertikaler Rotation über Nacht inkubiert, dabei konkurrieren das markierte IgE und das Proben-IgE oder das der Eichlösungen um einen Platz am Sephadex Anti-IgE Komplex. Am nächsten Tag wird durch Zentrifugieren das freie vom gebundenen IgE getrennt, und der Überstand mit dem freien IgE oder IgE^{-125J} abgesaugt. Der Bodensatz an gebundenem IgE wird durch Kochsalzlösung wieder suspendiert, erneut zentrifugiert, und so insgesamt 3 mal gewaschen.

Abbildung 5 Der Arbeitsvorgang beim "RIST"



Anschließend wird die Radioaktivität des Sediments durch einen Gammazähler gemessen. Je mehr Radioaktivität gemessen wird, desto größer ist der Anteil des gebundenen IgE^{-125J}, desto geringer also der IgE Gehalt der Probe.

Abbildung 6 zeigt eine Eichkurve



Testreihen des Herstellers sollen eine gute Genauigkeit ergeben haben mit einem Variationsquotienten innerhalb einer Serie von etwa 10 %.

Ein U (Unit) entspricht etwa 2 ng IgE (7). Die Größe U ist willkürlich festgelegt, sie ist eingestellt gegen den British Research Standard for Human Serum Immunoglobulin E, 68/341 der WHO in Lausanne.

2.3. Ergebnisse

2.3.1. Mathematische Verfahren

Als Mittelwert wurde der Median gewählt, um den Einfluß der extremen Werte gering zu halten. Zum Vergleich von zwei Stichproben diente der U-Test von Wilcoxan; waren mehr als zwei Stichproben zu vergleichen, wurde der H-Test von Kruskal-Wallis benutzt.

Die ermittelte Irrtumswahrscheinlichkeit wird jeweils angegeben. Im Fall des Kruskal-Wallis-Tests wird zusätzlich angegeben, welche Stichprobe sich von den übrigen unterscheidet.

2.3.2. Gesamtübersicht

Von den insgesamt 104 Allergikern konnten bei den vier Blutabnahmeterminen 300 Proben gewonnen werden. Bei der Schwankungsbreite von 1 - 10000 U IgE/ml Serum betrug der Medianwert 250 U IgE/ml, das arithmetische Mittel 451 U IgE/ml.

Tabelle 7 zeigt die Werte der drei Gruppen, die Einheit für Medi
und Schwankungsbreite ist - wie im folgenden - U IgE/m

	Patientenzahl	Probenzahl	Schwankungsbreite	Median
Gruppe I	32	87	15 - 2550	240
Gruppe II	39	110	36 - 10000	300
Gruppe III	33	103	1 - 2400	200

Abbildung 7 zeigt die Häufigkeitsverteilung aller (300) gemessenen Werte, die Abbildungen 7a,b und c die der drei Gruppen (S. 40 u. 41). Tabelle 8 schlüsselt die Ergebnisse weiter auf nach dem Zeitraum der Blutentnahme

	9.5.-20.6.	3.7.-11.7.	21.8.-5.9.73	23.1.-20.2.74
Gruppe I				
Probenzahl	26	20	21	20
Schwankungsbreite	18-2000	18-1520	58-2550	15-420
Median	270	360	250	118
Gruppe II				
Probenzahl	36	29	22	23
Schwankungsbreite	42-7000	45-5600	40-10000	36-3500
Median	328	300	400	120
Gruppe III				
Probenzahl	32	25	21	24
Schwankungsbreite	25-1600	34-700	10-2400	1-550
Median	230	162	280	113

Abbildung 7 zeigt die Verteilung aller gemessenen Werte, Abbildung 7a die der Gruppe I

Abbildung 7

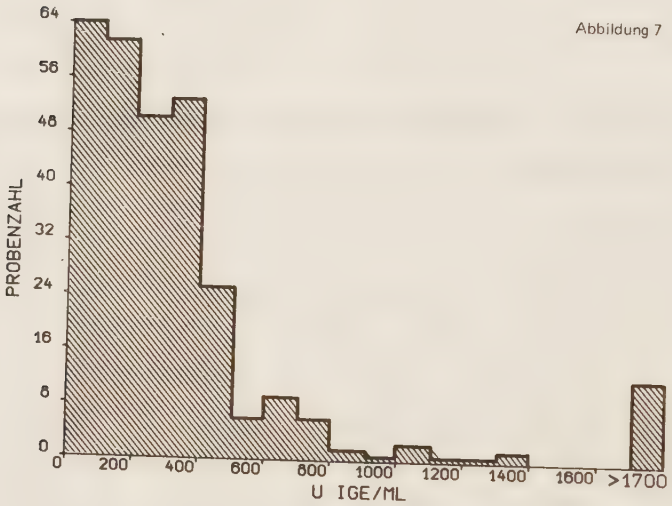
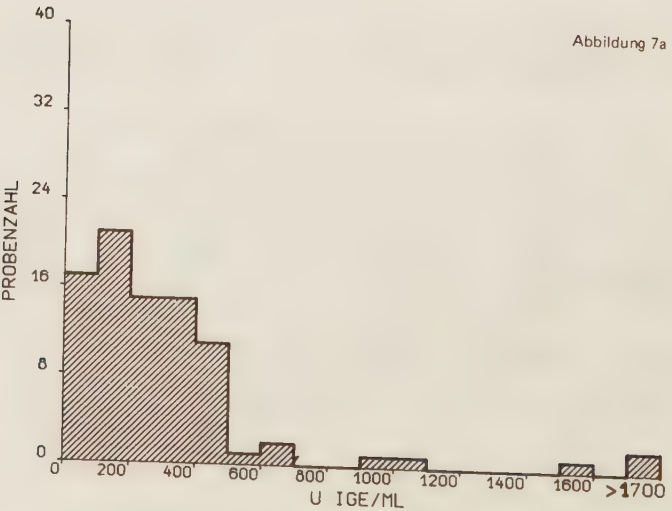


Abbildung 7a



Die Abbildungen 7b und 7c zeigen die Verteilungen der IgE - Werte in den Gruppen II und III

Abbildung 7b

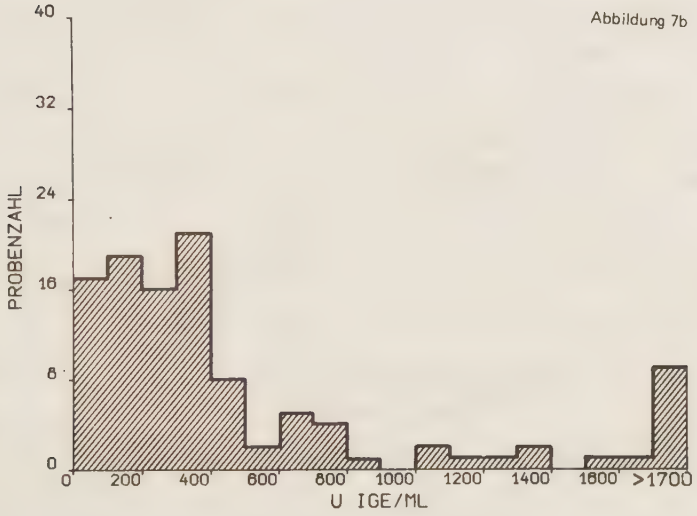


Abbildung 7c

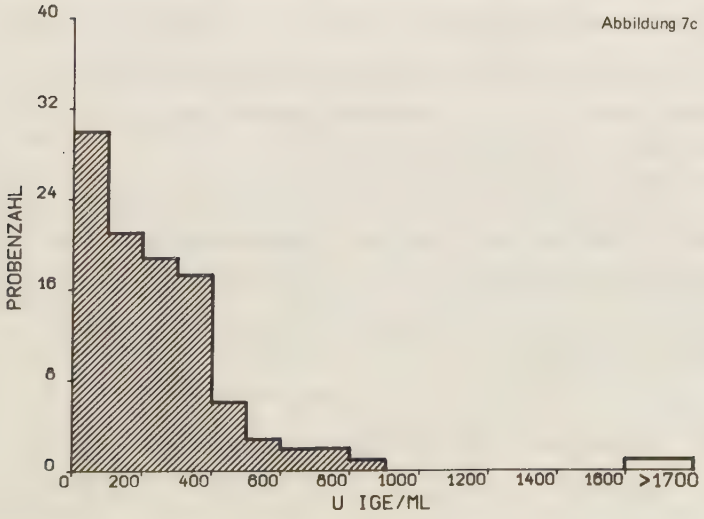
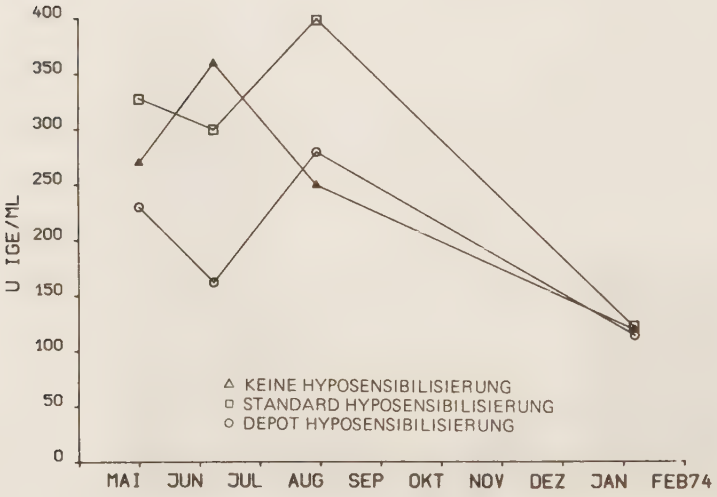


Abbildung 8 Der Verlauf der IgE-Werte in den drei Gruppen während eines 3/4 Jahres



Statistisch signifikant unterschieden sich die Werte der Depot-hyposensibilisierten Patienten von denen der Übrigen zum Zeitpunkt der zweiten Blutabnahme Anfang Juli. Bei den beiden anderen Sommerwerten und dem Winterwert ergaben sich keine signifikanten Unterschiede ($2p > 0,1$).

In allen drei Gruppen unterschieden sich die gesammelten Sommerwerte signifikant von den jeweiligen Winterwerten ($2p < 0,01$).

Beim Vergleich der Gruppen II und III ergaben sich signifikante Unterschiede für den 1. Blutabnahmetermin ($2p < 0,1$) und den 2. Termin ($2p < 0,05$).

2.3.3. Der IgE - Spiegel bei Kindern

Von den untersuchten Kindern wiesen drei aus der Gruppe der Standard-Hyposensibilisierten beträchtlich erhöhte IgE-Werte auf; ein dreizehnjähriger Junge, der im Prick-Test nur wenig empfindlich auf Blumen, Gräser und Bäume reagierte und unter Pollinosis litt, zeigte in Reihenfolge die Werte: 2800, 5600, 4800 und 3500 U IgE/ml. Parasitäre Erkrankungen waren anamnestisch nicht bekannt.

Tabelle 9 vergleicht die IgE-Werte der Kinder und der Erwachsenen.

	Patientenzahl	Meßwertzahl	Schwankungsbreite	Median
Kinder	11	38	10 - 5600	324
Erwachsene	93	262	1 - 10000	218
		300		

Die Werte der Kinder liegen danach signifikant höher als die der Erwachsenen ($2p < 0{,}05$)!

2.3.4. IgE und die Dauer der allergischen Erkrankung

Insgesamt 29 Patienten hatten eine Anamnese von 1-5 Jahren, bei 25 Patienten dauerte die Erkrankung 10 Jahre und länger; die längste Erkrankungsdauer betrug 45 Jahre. Die übrigen Patienten machten entweder keine Angaben oder lagen zwischen diesen beiden Gruppen.

Tabelle 12 zeigt die Gegenüberstellung der beiden willkürlich gewählten Gruppen.

	Patientenzahl	Meßwertzahl	IgE Streubreite	IgE Median
kurze Krankheitsdauer	25	74	1 - 1500	128
lange Krankheitsdauer	29	92	19 - 10000	255

Die Werte unterscheiden sich signifikant auf dem 5 %-Niveau ($2p < 0{,}05$).

Die durchschnittliche Erkrankungsdauer betrug in Gruppe I 6,6 Jahre, in Gruppe II 11 Jahre und in der dritten Gruppe 9,8 Jahre.

2.3.5. Der IgE-Spiegel bei Patienten mit früheren Hyposensibilisierungen

15 Patienten hatten schon einmal in vorangegangenen Jahren eine oder mehrere Hyposensibilisierungsbehandlungen mitgemacht; die Kennwerte dieser Gruppe im Vergleich zu den übrigen Werten zeigt Tabelle 11.

	Patientenzahl	Meßwertzahl	IgE Streubreite	IgE Median
frühere Hyposensibilisierungen	15	48	19 - 750	175
erstmalige Hyposensibilisierungen	89	252	1 -10000	260

Der Unterschied ist signifikant auf dem 5%-Niveau ($2p < 0{,}05$)

2.3.6. IgE bei verschiedenen allergischen Erkrankungen

Bis auf drei litten alle Patienten unter Pollinosis; 65 Patienten gaben nur diese Beschwerden an, bei weiteren 29 Patienten fand sich eine Kombination mit Asthma, Bronchitis oder Neurodermitis, die restlichen zehn Patienten wiesen Mehrfachkombina-

tionen auf, die schon wegen der geringen jeweiligen Zahl unberücksichtigt bleiben sollten. Tabelle 10 enthält neben den bisher benutzten Kennwerten der Stichproben noch den arithmetischen Mittelwert, da die extremen Werte hier stärker berücksichtigt werden müssen.

	Patientenzahl	Meßwertzahl	Streubreite	IgE Medium	IgE arithm. Mittel
Pollinosis	65	187	10 - 5600	250	424
Pollinosis + Asthma	13	45	18 - 10000	210	518
Pollinosis + Neurodermitis	3	10	0 - 800	160	309

2.3.7. IgE und applizierte Allergenmenge

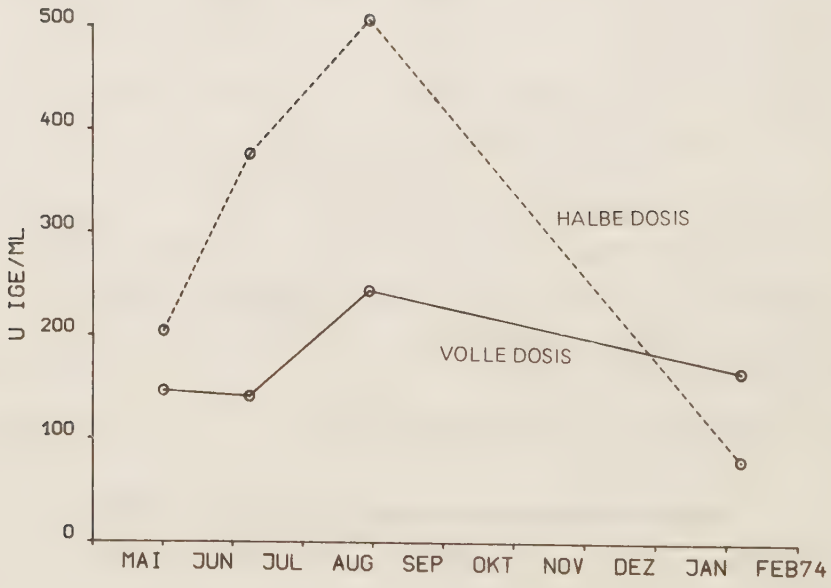
In der Gruppe III (Depot-Hyposensibilisierung) vertrugen 8 von 33 Patienten nur die halbe Dosis, das sind 1550 Noon-Einheiten, 9 Patienten bekamen die volle Dosis, die übrigen lagen zwischen diesen beiden Dosierungen.

Tabelle 13 zeigt die zusammengefaßten Werte.

	Patientenzahl	Meßwertzahl	Streubreite	IgE Median
halbe Dosis	8	24	10 - 2400	270
volle Dosis	9	29	1 - 550	210

Die Werte sind signifikant unterschiedlich auf dem 10%-Niveau ($2p < 0,1$).

Abbildung 9 zeigt die Entwicklung der IgE-Spiegel bei Patienten die verschieden große Allergenmengen bekamen



3.0.0. Diskussion

Die große Schwankungsbreite von 1 bis 10000 U IgE/ml war nach dem Literaturstudium erwartet worden, ebenfalls der arithmetische Mittelwert von 451 U IgE/ml und der durch die extremen Werte weniger beeinflußte Median von 250 U IgE/ml (entsprechend etwa 500 ng IgE/ml).

Abbildung 7 zeigt, daß von den 300 Blutproben 47 mehr als 500 U IgE/ml enthielten, das sind 16 %. Mit 64 Proben (21 %) ist das Intervall mit Werten bis zu 100 U IgE/ml am umfangreichsten. Unter dem aus Tabelle 1 entnommenen arithmetischen Mittel von 818 gesunden Patienten lagen noch 60 IgE-Werte (20 %).

Wie aus Abbildung 7c ersichtlich, finden sich vor allem in der Gruppe der Depot-Hyposensibilisierten niedrige IgE-Werte, der Median ist mit 200 U ebenfalls der niedrigste der drei Gruppen. Die Gründe hierfür können erst später - nach Abklärung verschiedener IgE - wirksamer Parameter - diskutiert werden.

Wie aus Tabelle 9 ersichtlich, liegen die Werte der Kinder signifikant höher ($2p < 0{,}05$) als die der Erwachsenen, dies Resultat erscheint zunächst überraschend, da während der Kindheit der Spiegel noch steigt und erst im dritten Lebensjahrzehnt ein Kulminationspunkt erreicht wird. Das betrifft jedoch nur gesunde Kinder, bei Allergikern scheint es eher umgekehrt zu sein (28). Levy (59) fand bei 8 - 18jährigen Allergikern gerade bei den Jüngsten die höchsten Werte.

Die geringe Zahl der Kinder läßt eine weitere Aufschlüsselung der Werte nach Art der allergischen Erkrankung, der auslösen-

den Allergene etc. nicht zu. Die Kinder waren in den drei Gruppen etwa gleich stark vertreten.

Die Angaben in der Literatur über Korrelationen des IgE-Spiegels mit dem Ausfall des Prick-Testes, dem sensibilisierenden Allergen und der Zahl der positiven Testungen sind nicht sehr zahlreich und z.T. widersprüchlich.

Nach Reisman (76) kann ein einfacher Prick-Test nichts über die Höhe der IgE-Spiegel aussagen, er empfiehlt eine Titrierung mit verschiedenen Allergenkonzentrationen. Stenius (87) allerdings fand eine gute Korrelation zwischen IgE und Größe der Reaktionszone beim Prick-Test. Bei der Messung spezifischen IgE's ist sie nach Bryant (19) eindeutig.

Bei unseren Patienten handelte es sich um Pollenallergiker, positive Testungen mit anderen Allergenen ohne klinische Aktualität waren nur vereinzelt vorhanden, sie lassen deshalb keine allgemeinere Aussage zu, obwohl sie für die unterschiedlichen Werte der drei Gruppen sicher von Bedeutung sind.

Aus der Zusammenstellung in Tabelle 3a (S. 17) ergibt sich für die allergische Rhinitis und Conjunctivitis ein arithmetisches Mittel von 360 ng IgE/ml, für das exogen-allergische Asthma von 725 ng IgE/ml, bei der atopischen Dermatitis sind es 2936 ng IgE/ml.

Diese Literaturangaben können mit eigenen Ergebnissen nur im Fall der allergischen Rhinitis und Conjunctivitis direkt ver-

glichen werden, da unsere Patienten mit Asthma oder atopischer Dermatitis stets auch unter Heuschnupfen litten.

Bei den ersten beiden Krankheiten ergibt sich eine gute Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Untersucher - die Kombination des Asthmas mit Heuschnupfen scheint keinen wesentlichen Einfluß auf den IgE-Spiegel zu haben. Arbesman (4) fand ebenfalls bei der Kombination Asthma/allergische Rhinitis einen Mittelwert von 502 ng IgE/ml.

Die Durchschnittswerte der drei Patienten mit atopischer Dermatitis und allergischer Rhinitis liegen erheblich niedriger als erwartet werden konnte. Die Gründe können - bei der geringen Zahl - zufällig sein, so fand Arbesman in der eben erwähnten Untersuchung eine sehr große Streubreite mit mehreren Werten unter 100 ng/ml, und Johnson (52) fand in über der Hälfte von atopischer Dermatitis normale Werte. Nach Ogawa (69) besteht eine strenge Korrelation der IgE-Werte mit der Schwere der Krankheit, nach Stone (90) nur mit der Ausdehnung der Hautläsionen, nicht mit deren Ausprägung. Diese Aussage kann durch unsere gefundenen Werte unterstützt werden, da bei diesen Patienten die Pollinosis deutlich im Vordergrund der Beschwerden stand und der "Hautausschlag" jeweils nur von geringer klinischer Relevanz war. Wie auch beim Asthma scheint die Kombination mit "Heufieber" keinen Einfluß auf den IgE-Spiegel zu haben. Andere Krankheiten, die eine Beeinflussung des IgE-Spiegels bedingen, waren bei unseren Patienten nicht bekannt.

Der Faktor Krankheitsdauer hat bisher nur wenig Interesse gefunden, Untersuchungen von Stenius (86) und Stone (90) ergaben keine

Korrelationen mit dem IgE-Spiegel. Bei unseren Patienten finden sich in der groben Einteilung 1 bis 5-und 10-und mehrjährige Krankheitsverläufe signifikant höhere Werte in der letzteren Gruppe. Die Zahl der Kinder war in der ersten Gruppe, die Zahl der bereits früher Hyposensibilisierten in der zweiten Gruppe naturgemäß größer, was das Ergebnis noch unterstreicht.
Nach klinischen Beobachtungen ist eine Allergie oft progredient, so ist es z.B. häufig, daß nach einigen Jahren zum Heuschnupfen noch asthmatische Beschwerden hinzukommen; man könnte deshalb auch erwarten, daß der IgE-Spiegel steigt. Es sind umfangreichere und gezieltere Untersuchungen notwendig um diesen Punkt zu klären.

Es kann als gesichert gelten, daß die Hyposensibilisierung langfristig zu einem Abfall der IgE-Werte führt, die Werte von 15 unserer Patienten die früher schon so behandelt wurden liegen signifikant niedriger als die der übrigen Patienten.
Nach Reisman (76) ist die Unterdrückung des saisonalen Anstiegs abhängig von der applizierten Allergenmenge, während Yunginger (103) betont, daß auch hoch dosierte Behandlungen keinesfalls immer diesen Effekt haben. Wie aus Abbildung 9 ersichtlich hatten unsere Patienten, die mit insgesamt 3100 Noon-Einheiten die volle Dosis der Depot-Hyposensibilisierung bekamen, einen deutlich abgeflachten Kurvenverlauf.
Der Kurvenabfall ist gering, so daß im Februar die Durchschnittswerte über denen der anderen Gruppe liegen.

Anstieg und Abfall der Kurven sind nach Gleich (26) auch von den jeweiligen Ausgangswerten abhängig, d.h. der Anstieg ist bei höherem IgE-Ausgangswert stärker, ebenso der Abfall der Kurve.
Die zusammengefaßten Werte in Tabelle 13 sind wegen der geringen Meßwertzahl statistisch nicht signifikant unterschiedlich.
Der vermutete initiale IgE-Anstieg nach Antigenzufuhr ist zeitlich nicht erfaßt. Abbildung 8 zeigt bei beiden behandelten Gruppen einen deutlichen Abfall der Werte, der bis zum 2. Blutabnahmetermin etwa Anfang Juli anhält. Der erwartete Effekt: Unterdrückung des saisonalen Anstiegs ist nur bis zu diesem Zeitpunkt gegeben; Ende August werden ebenfalls saisonale "peaks" erreicht. Für das Absinken des IgE-Titers und die Verhinderung des saisonalen Anstiegs werden verschiedene Regulationsmechanismen diskutiert, z.B. negative Rückkoppelung der vermehrt gebildeten blockierenden Antikörper auf die IgE-Produktion. Immuntoleranz, Verhinderung von booster-Effekten durch blockierende Antikörper oder andere unspezifische Mechanismen (41).
Denkbar ist, daß diese Regulationsvorgänge nur bis zu einem gewissen Zeitpunkt wirksam waren und dann durch booster-Effekte bei erneuter Antigenzufuhr überlagert wurden.
Das anfängliche Absinken der IgE-Werte ist bei der Depot-Hyposensibilisierung deutlich stärker, so daß auch nach etwa parallelem Anstieg und langsamerem Abfall postsaisonal die Werte stets geringer sind als die der Gruppe II.
Eine Aussage über die Auswirkungen der verschiedenen Hyposensibilisierungsmethoden auf den IgE-Spiegel ist bei den vielen

IgE-wirksamen Parametern außerordentlich schwierig. Unter der Voraussetzung, daß ihr Einfluß in den drei Gruppen etwa ausgeglichen war - wie auch die eng beieinander liegenden Winterwerte zeigen - kann festgestellt werden, daß die Depot-Form der Hyposensibilisierung eine deutliche - bei den beiden ersten Blutabnahmen statistisch gesicherte - Verminderung der IgE-Produktion bewirkt.

Es erscheint somit naheliegend, daß für die erwähnten - allerdings noch hypothetischen Regulationsmechanismen - die längere Verweildauer der Depot-Präparate von Bedeutung ist.

4. Zusammenfassung

1) Die Zuordnung der Reagine in eine neue Klasse der Immunglobuline (1966) öffnete neue serologische Aspekte der Allergieforschung; es wird versucht einen Überblick über physikalisch-chemische Eigenschaften und das "in vivo" Verhalten des IgE unter verschiedenen klinischen Bedingungen zu geben.

2) Indikationen, Kontraindikationen und Erfolgsstatistiken der Hyposensibilisierungsbehandlung werden dargestellt, sowie verschiedene Verfahrenstechniken, insbesondere der Versuch eine größere immunologische Wirksamkeit bei geringeren allergischen Nebenwirkungen zu erzielen durch Allergenpräparationen in Depotform.

3) Insgesamt 104 Pollenallergiker wurden in drei therapeutische Gruppen unterteilt: I Keine Hyposensibilisierungsbehandlung, II Behandlung mit wässrigen Allergenpräparationen, III Depot-Behandlung mit tyrosinadsorbierten Allergenen; Der IgE-Blutspiegel wurde während und nach der Pollenflugsaison bestimmt.

4) Die Relevanz verschiedener Parameter wie Alter, Sensibilitätsspektrum, Symptomatik, applizierte Allergenmenge, Hyposensibilisierungsmethoden für den IgE-Spiegel wird untersucht und mit Literaturangaben verglichen.

5) Die Senkung des saisonalen IgE-Anstiegs bei Pollenallergikern durch Hyposensibilisierung scheint dosisabhängig zu sein; sie gelingt in beiden Gruppen unvollständig, die Depot-Form bewirkt deutlich niedrigere Spiegel als die Behandlung mit wässrigen Allergenpräparationen.

3. Literaturverzeichnis

1) Aas, K.: Clinical and experimental aspects of standardization and purification of Allergen. Int. Archs Allergy appl. Immun. 49 : 44 - 54 (1975)

2) Ahlstedt, S., Berlin, L., Eriksson, N.E. and Hanson, L.A.: Quantity and avidity of antibodies against birch pollen in atopic patients during hyposensitization. Int. Archs Allergy appl. Immun. 48 : 632 - 641 (1975)

3) Amman, A.J., Cain, W.A., Ishizaka, K., Hong, R. and Good, R.A.: Immunoglobulin E deficiency in ataxia-telangiectasia. N. Engl. J. Med. 281 : 469 - 472 (1969)

4) Arbesman, C.E., Ito, K., Wypych, J.I. and Wicher, K.: Measurement of serum IgE by a one - step single radial radiodiffusion method. J. Allergy Clin. Immunol. 49 : 72 - 80 (1972)

5) Arbesman, C.E. and Reisman, R.E.: Repository pollen therapie: Clinical and immunologic studies. Proc IV. int. Congr. Allergology, published by Brown, E.A. Pergamon Press, Oxford (1962)

6) Assem, E.S.K. and Vickers, M.R.: Serum IgE and other in vitro tests in drug allergy. Clinical Allergy, 2 : 325 - 334 (1972)

7) Bazaral, M. and Hamburger, R.N.: Standardization and stability of immunoglobulin E (IgE). J. Allergy Clin. Immunol. 49 : 189 - 191 (1972)

8) Bazaral, M., Orgel, H.A. and Hamburger, R.N.: Genetics of IgE and allergy: Serum IgE levels in twins. J. Allergy Clin. Immunol. 54 : 288 - 304 (1974)

9) Bennich, H.H., Ishizaka, K., Johansson, S.G.O., Rowe, D.S., Stanworth, D.R. and Terry, W.D.: Immunoglobulin E: A new class of human immunoglobulin. Immunology 15 : 323 - 324 (1968)

10) Bennich, H. and Johansson, S.G.O.: Studies on a new class of human immunoglobulin. II chemical and physical properties. Nobel Symposium No. 3, p. 199 Almqvist and Wiksell, Stockholm (1967)

11) Bennich, H. and Johansson, S.G.O.: Immunoglobulin E and immediate hypersensitivity. Vox. Sang. 19 : 1 - 13 (1970)

12) Berg, T. and Johansson, S.G.O.: IgE concentrations in children with atopic diseases. Int. Arch. Allergy 36 : 219 - 232 (1969)

13) Berg, T. and Johansson, S.G.O.: Immunoglobulin levels during childhood with special regard to IgE. Acta Paediat. Scand. 58 : 513 - 524 (1969)

14) Bergmann, K.Ch., Poppe, I., Zaumseil, I. und Lachmann, B.: Beziehung zwischen IgE - Spiegel und allergischer Reaktivität bei Lungenerkrankungen. Allergie und Immunologie 19 : 271 - 274 (1973)

15) Brown, E.A.: Enapothetic treatment of inhalent allergy XVII. The new vitellinic or shielded type of injection. Ann. Allergy 20 : 126 - 132 (1962)

16) Brown, E.A.: The perennial treatment of seasonal hay fever. J. Allergy 3 : 113 - 199 (1932)

17) Brown, W.R. and Lee, E.H.: Studies on IgE in human intestinal fluids. Int. Arch. Allergy appl. Immun. 50 : 87 - 94 (1976)

18) Bruun, E.: Further observations on the effect of specific hyposensitization in asthma. In: The Therapy of bronchial asthma, hsg. von van Ufford, Q.W.J.; Stenfert Kroese Leiden 1956

19) Bryant, D.H., Burns, M.W. and Lazarus, L.: The correlation between skin tests, bronchial provokation tests and the serum level of IgE specific for common allergens in patients with asthma. Clin. Allergy 5 : 145 - 157 (1975)

20) Cooke, A.: Progress in allergy. Ann. Int. Med. 31 : 17 (1949)

21) Deamer, W.C.: Injection therapy for asthma and allergic rhinitis. Pediat. Clin. N. Amer. 16 : 243 - 255 (1969)

22) Debelic, M., Virchow, C., Möller E. und Lipinsky, C.: Immunoglobulin E - Diagnostische Bedeutung der Serumspiegelbestimmung bei unspezifischen Atemwegerkrankungen. Schweiz. med. Wschr. 102 : 1442 - 1448 (1972)

23) Frankland, A.W.: High and low dosage pollen extract treatment in summer hay fever and asthma. Acta allergologica 9 : 183 - 187 (1955)

24) Giertz, H. und Schuster, J.: Die Bedeutung von Mediatorstoffen für das Asthma im Tierexperiment und in der Klinik. Med. Klinik 67 : 634 - 640 (1972)

25) Gleich, G.J., Averbeck, A.K. and Swedlund, H.A.: Measurement of IgE in normal and allergic serum by radioimmunoassay. J. Lab. Clin. Med. 77 : 690 - 697 (1971)

26) Gleich, G.J. and Yunginger, J.W.: Seasonal changes in IgE antibodies in patients with ragweed hay fever: Analysis of the effects of hyposensitization. Allergology, Proc. of the VIII Intern. Congr. of Allergology, Tokyo 1973, S. 44 - 53. In: Excerpta Medica Amsterdam 1974

27) Gurevitch, A.W., Heiner, D.C., Reisner, R.M. and Torrance, C.: IgE in atopic dermatitis and other common dermatoses. Arch. Derm. 107 : 712 - 715 (1973)

28) Hadorn, W.: Lehrbuch der Therapie. Verlag Hans Huber, 4. Auflage, Bern 1969

29) Hansen, K.: Das Heufieber oder die Pollenallergie. In: Allergie 3. Aufl., Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, 1957

30) Hansen, K. und Werner, M.: Lehrbuch der klinischen Allergie. 1. Aufl., Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1967

31) Herxheimer, H.: Hyposensitization by inhalation. V. Europ. Allergiekongress, Basel 1962, Schwabe, Basel 1963

32) Hubscher, T. and Eisen, A.H.: Allergen binding to human peripheral leukocytes. J. Allergy 47 : 86 (1971)

33) Ishizaka, K. and Ishizaka, T.: Identifikation of E - antibodies as a carrier of reaginic activity. J. Immunol. 99 : 1187 - 1198 (1967)

34) Ishizaka, K. and Ishizaka, T.: The significance of immunoglobulin E in reaginic hypersensitivity. Ann. Allergy 28 : 189 - 202 (1970)

35) Ishizaka, T., Ishizaka, K., Bennich, H. and Johansson, S.G.O.: Biologic activities of aggregated immunoglobulin E. J. Immunol. 104 II : 854 - 862 (1970)

36) Ishizaka, K., Ishizaka, T. and Hornbrook, M.M.: Physico-chemical properties of human reaginic antibody. IV. Presence of a unique immunoglobulin as a carrier of reaginic activity. J. Immunol. 97 : 75 - 85 (1966)

37) Ishizaka, K., Ishizaka, T. and Tomioka, H.: Demonstration of passive sensitization of monkey mast cells by IgE. J. Allergy 47 : 89 (1971)

38) Ishizaka, K., Liechtenstein, L.M., Norman, P.S., Levy, D.A. and Hill, B.: IgE and IgG antibody responses during immunotherapy. J. Allergy Clin. Immunol. 51 : 79 (1973)

39) Ishizaka, K., Tomioka, H. and Ishizaka, T.: Mechanisms of passive sensitization. Presence of IgE and IgG molecules on human leukocytes. J. Immunol. 105 : 1459 - 1467 (1970)

40) Jäger, L. und Wenz, W.: Reagin und Immunoglobulin E (IgE). Allergie und Immunologie 17 : 265 - 270 (1971)

41) Jäger, L. und Wenz, W.: Regulation allergischer Reaktionen. Allergie und Immunologie 19 : 256 - 270 (1973)

42) Jarret, E.E.E. and Stewart, D.C.: Potentiation of rat reaginic (IgE) antibody by helminth infection. Simultaneous potentiation of seperate reagins. Immunology 23 : 749 - 755 (1972)

43) Johansson, S.G.O.: IgE in allergic diseases. Proc. roy. Soc. Med. 62 : 975 - 976 (1969)

44) Johansson, S.G.O.: IgE and atopic disease. VII Int. Cong. Allegol. Firenze 1970, Exc. med. int. Congr. Series 211 : 17 (1970)

45) Johansson, S.G.O.: Raised levels of a new immunoglobulin class (IgND) in asthma. Lancet 1967 II : 951 - 953

46) Johansson, S.G.O.: Serum IgND levels in healthy children and adults. Int. Arch. Allergy 34 : 1 - 8 (1968)

47) Johansson, S.G.O. and Bennich, H.: Immunological studies of an atypical (myeloma) immunoglobulin. Immunology 13 : 381 - 394 (1967)

48) Johansson, S.G.O. and Bennich, H.: Studies on a new class of human immunoglobulin. I. Immunological properties. Nobel Symposion III. Gamma globulins, structure and control of biosynthesis. Page 193. Almqvist and Wiksell, Stockholm 1967

49) Johansson, S.G.O., Bennich, H. and Wide, L.: A new class of immunoglobulin in human serum. Immunology 14 : 265 - 272 (1968)

50) Johansson, S.G.O., Mellbin, T. and Vahlquist, B.: Immunoglobulin levels in ethopian preschool children with special reference to high cencentrations of immunoglobulin E (IgND). Lancet 1968 I : 1118 - 1121

51) Johansson, S.G.O., Miller, A.C.M.L., Overell, B.G. and Wheeler, A.W.: Changes in serum antibody levels during treatment with grass pollen - tyrosine adsorbate. Clinical Allergy 4 : 57 - 70 (1974)

52) Johnson, E.E., Irons, J.S., Patterson, R. and Roberts, M.: Serum IgE concentration in atopic dermatitis. J. Allergy clin. Immunol. 54 : 94 - 99 (1974)

53) Juhlin, L., Johansson, S.G.O., Bennich, H., Högmann, C. and Thyresson, N.: Immunoglobulin E in dermatoses. Arch. Derm. 100 : 12 - 16 (1969)

54) Kämmerer, H. und Michel, H.: Allergische Diathese und allergische Erkrankungen. Verlag J.F. Bergmann, München 3. Auflage (1956)

55) Kumar, L., Newcomb, R.W., Ishizaka, K., Middleton, E. and Hornbrook, M.M.: IgE levels in sera of children with asthma. Pediatrics 47 : 848 - 856 (1971)

56) van Leeuwen, S.: Allergische Krankheiten. Springer-Verlag, Berlin 2. Auflage (1928)

57) Leonardy, J.G. and Peacock, L.B.: An evaluation of quantitative serum immunoglobulin determinations in clinical practice. Ann. Allergy 30 : 378 - 390 (1972)

58) Levy, D.A. and Chen, J.: Healthy IgE - defect person. N. Engl. J. Med. 283,2 : 541 (1970)

59) Levy, D.A., Lichtenstein, L.M., Goldstein, E.O. and Ishizaka, K.: Immunologic and cellular changes accompanying the therapy of pollen allergy. J. clin. Invest 50 : 360 - 369 (1971)

60) Lichtenstein, L.M., Levy, D.A. and Ishizaka, K.: In vitro reversed anaphylaxis: Characteristics of anti-IgE mediated histamine release. Immunology 19 : 831 - 842 (1970)

61) Lichtenstein, L.M. and Margolis, S.: Histamine release in vitro: inhibition by catecholamines and methylxanthines. Science 161 : 902 - 903 (1968)

62) Lichtenstein, L.M., Norman, P.S., Winkenwerder, W.L. and Osler, A.G.: In vitro studies of human ragweed allergy: Changes in cellular and humoral activity associated with specific desensitization. J. clin. Invest. 45,2 : 1126 - 1136 (1966)

63) Loveless, M.H.: The presence of two antibodies related to the same pollen antigen in the serum treated hay fever patients. J. Immunol. 38 : 25 (1940)

64) Melam, H., Pruzansky, J., Patterson, R. and Singer, S.: Clinical and immunologic studies of ragweed immunotherapy. J. Allergy 47 : 262 - 272 (1971)

65) Miller, D.L., Hirvonen, T. and Gitlin, D.: Synthesis of IgE by the human conceptus. J. Allergy Clin. Immunol. 52 : 182 - 188 (1973)

66) Miller, A.C.M.L. and Tees, E.C.: A metabolizable adjuvant: clinical trial of grass pollen - tyrosine adsorbate. Clinical Allergy 4 : 49 - 55 (1974)

67) Milner, F.H. and Tees, E.C.: The importance of the case history in the approach to allergy. Practitioner 182 : 585 - 589 (1959)

68) Noon, L., Cantab, B.C. and Eng, F.R.C.S.: Prophylactic inoculation against hay fever. Ann. Allergy 18 : 287 - 291 (1960)

69) Ogawa, M., Berger, P.A., McIntyre, O.R., Clendenning, W.E. and Ishizaka, K.: IgE in atopic dermatitis. Arch. Derm. 103 : 575 - 580 (1971)

70) Osler, A.G.: Immunology of reaginic allergy: In vitro studies. Clin. exp. Immunol. 6 : 13 - 23 (1970)

71) Pestalozzi, C.E.: Erfahrungen bei der spezifischen Desensibilisierung bei Rhinitis pollinosa. Schweiz. med. Wschr. 90 : 375 (1960)

72) Polmar, S.H., Waldmann, T.A., Balestra, S.T., Jost, M.C. and Terry, W.D.: Immunoglobulin E in immunologic deficiency diseases. I. Relation of IgE and IgA to respiratory tract disease in isolated IgE deficiency, IgA deficiency and ataxia telangiectasia. J. clin. Invest. 51,1 : 326 - 330 (1972)

73) Raith, L., Schubert, H., Göring, H.D. und Kewitsch, W.: IgE - Bestimmung im Serum bei einigen Dermatosen unter besonderer Berücksichtigung des endogenen Ekzems. Derm. Monatsschr. 161,1 : 264 - 267 (1975)

74) Reed, C.E., Benner, M., Lockey, S.D., Enta, T., Makino, S. and Carr, R.H.: On the mechanism of the adjuvant effect of Bordetella Pertussis vaccine. J. Allergy Clin. Immunol. 49 : 174 - 182 (1972)

75) Reisman, R.E., Wypych, J.I. and Arbesman, C.E.: Effect of immunotherapy and pollen exposure on total IgE and IgE - antibodies in serum. J. Allergy Clin. Immunol. 51 : 109 (1973)

76) Reisman, R.E., Wypych, J.I. and Arbesman, C.E.: Relationship of immunotherapy, seasonal pollen exposure and clinical response to serum concentrations of total IgE and ragweed - specific IgE. Int. Archs. Allergy, appl. Immun. 48 : 721 - 730 (1975)

77) Rosenberg, E.B., Whalen, G.E., Bennich, H. and Johansson, S.G.O.: Increased circulating IgE in a new parasitic disease - human intestinal capillariasis. N. Engl. J. Med. 283 : 1148 - 1149 (1970)

78) Sehon, A.H.: Contribution to the panel - diskussion on "in vitro tests in human allergic diseases". V. Congr. int. Allergologica (Ponencias). Editorial Paz Montalvo Madrid 1964

79) Sherman, W.B.: Changes in serological reactions and tissue sensitivity in hay - fever patients during the early month of treatment. J. Immunol. 40 : 289 (1941)

80) Singer, A.D., Hobel, C.J. and Heiner, D.C.: Evidence for secretory IgA and IgE in utero. J. Allergy Clin. Immunol. 53 : 94 (1974)

81) Skov, P.S., and Norn, S.: A simplified method for measuring basophil histamine release and blocking antibodies in hay fever patients. Basophil histamine content and cell preservation. Acta Allergologica 32 : 170 - 182 (1977)

82) Stallman, P.J., Wagenaar, S.S., Swierenga, J., van der Wal, R.J. and Feltkamp - Vroom, T.M.: Cell - bound IgE on human mast cells and basophilic granulocytes in atopic and nonatopic subjects. Int. Archs. Allergy Appl. Immun. 54 : 443 - 450 (1977)

83) Stanworth, D.R.: Immunochemistry of IgE. Proc. roy. Soc. Med. 62 : 971 - 974 (1969)

84) Stanworth, D.R.: Immunochemical mechanisms of immediate type hypersensitivity reactions. Clin. exp. Immunol. 6 : 1 - 12 (1970)

85) Stanworth, D.R. Immediate hypersensitivity. In: Frontiers of Biology 28 : 107 - 112 North - Holland Publishing Company Amsterdam 1973

86) Stenius, B., Wide, L. and Seymour, W.M.: Clinical Significance of total IgE and of specific IgE to dermatophagoides spp., grass pollen and other common allergens. Clinical Allergy 2 : 303 - 306 (1972)

87) Stenius, B., Wide, L., Seymour, W.M., Holford - Strevens, V. and Pepys, J.: Clinical significance of specific IgE to common allergens. Clinical Allergy 1 : 37 - 55 (1971)

88) Stewart, Z.W.: J. Iowa St. med. Soc. 16 : 277 (1926) zit. n. Urbach, E. und Gottlieb, Ph.M.: Allergy, 548 Grune and Stratton, New York 1949

89) Stites, D.P., Ishizaka, K. and Fudenberg, H.H.: Serum IgE levels in patients and family members with various immune deficiency states. Clin. Research 19 : 452 (1971)

90) Stone, S.P., Muller, S.A. and Gleich, G.J.: IgE levels in atopic dermatitis. Arch. Derm. 108 : 806 - 811 (1973)

91) Taurog, J.T., Mendoza, G.R., Hook, W.A., Siraganian, R.P. and Metzger, H.: Noncytotoxic IgE - mediated release of histamine and serotonin from murine mastocytoma cells. J. Immunol. 119 : 1757 (1977)

92) Vaughan, W.T. and Black, J.H.: Practice of Allergy. Mosby St. Louis 1954

93) Virchow, C., Möller, E. und Debelic, M.: Immunoglobulin E bei Asthma bronchiale allergicum. Dtsch. med. Wschr. 97 : 1024 - 1028 (1972)

94) Waldmann, T.A., Atsushi, I., Ogawa, M., McIntyre, O.R., and Strober, W.: The metabolism of IgE. Studies in normal individuals and in a patient with IgE myeloma. J. Immunol. 117 : 1139 (1976)

95) Waldmann, T.A., Bull, J.M., Bruce, R.M., Broder, S., Jost, M.C., Balestra, S.T. and Suer, M.E.: Serum immunoglobulin E levels in patients with neoplastic disease. J. Immunol. 113 : 379 - 386 (1974)

96) Waldmann, T.A., Polmar, S.H., Balestra, S.T., Jost, M.C., Bruce, R.M. and Terry, W.D.: Immunoglobulin E in immunologic deficiency disease. II. Serum IgE concentration of patients with acquired hypogammaglobulinemia, thymoma and hypogammaglobulinemia, myotonic dystrophy, intestinal lymphangiectasia and Wiskott - Aldrich syndrome. J. Immunol. 109 : 304 - 310 (1972)

97) Waldmann, R.H., Virchow, C. and Rowe, D.S.: IgE levels in external secretions. Int. Archs. Allergy appl. Immun. 44 : 242 - 248 (1973)

98) Werner, M. und Ruppert, V.: Praktische Allergiediagnostik, 2. neubearbeitete und erweiterte Auflage, Georg Thieme - Verlag, Stuttgart 1974

99) Wide, L., Bennich, H. and Johansson, S.G.O.: Diagnosis of allergy by an in - vitro test for allergen antibodies. Lancet 1967 II : 1105 - 1107

100) Wolfer - Bianchi, R.: Die desensibilisierende Behandlung des Heufiebers und die abortive Therapie des akuten Stadiums. Allergie und Asthma 1 : 112 - 117 (1955)

101) Wortmann, F.: Neuere Ergebnisse über zelluläre und humorale Veränderungen bei der allergischen Sensibilisierung und der spezifischen Desensibilisierung. Allergie und Immunologie 22 : 25 - 42 (1976)

102) Yman, L.: Allergen assay and extract potency estimation. Int. Archs Allergy appl. Immun. 49 : 55 - 62 (1975)

103) Yunginger, J.W. and Gleich, G.J.: Seasonal changes in IgE antibodies and their relationship to IgG antibodies during immunotherapy for ragweed hay - fever. J. clin. Invest. 52,1 : 1268 - 1275 (1973)

Gunnar Berghöfer
Berlin 45
Ostpreußendamm 136

Lebenslauf

Am 7.3. 1946 wurde ich als 2.Kind des Arztes Dr.Fritz Berghöfer und seiner Ehefrau Dr.med.Ursula Berghöfer in Bad Pyrmont geboren.Nachdem ich dort 1966 die Schulzeit mit dem Abitur beendet hatte,begann ich in Kiel Psychologie zu studieren.Nach 4 Semestern wechselte ich zum Medizinstudium und fing damit in Berlin an. Am 14.2.75 legte ich an der Freien Universität die ärztliche Prüfung ab.
Als Medizinalassistent habe ich zunächst auf der Inneren, dann auf der Chirurgischen Abteilung des Klinikums Steglitz gearbeitet,in den letzten 4 Monaten war ich in der Röntgenabteilung des Behring Krankenhauses tätig. Nach meiner Approbation am 14.1.77 habe ich zunächst als Urlaubsvertretung u.a.in der Fachklinik Fredeburg für Alkohol- und Medikamentenabhängige gearbeitet,seit Juli 77 bin ich als Stationsarzt in der Herzinfarkt-Rehabilitationsklinik Berlin-Wannsee tätig.

DISSERTATIONSDRUCK WALTER MONATH
Wichurastr. 58c Tel. 030/775 47 76/77 1 Berlin 46